

IAP20 Rec'd PCT/PTO 23 JAN 2006

APPAREIL DE DETECTION ET DE CARACTERISATION
DES TISSUS BIOLOGIQUES

La présente invention concerne un procédé et un
5 dispositif de détection, de localisation, et de
caractérisation des différences de densité, de structure ou
de composition chimique d'un tissu biologique.

On a proposé, dans l'état antérieur de la technique,
divers procédés de détection, ou de mise en évidence, de
10 différences tissulaires, d'origine physiologique, ou
histologique, pathologiques ou non, utilisant l'auto-
fluorescence des tissus contenant des chromophores endogènes
ou la fluorescence provoquée par des colorants administrés
ou chromophores exogènes.

15 On a pu ainsi réaliser une cartographie en temps réel
de la fluorescence des tissus vivants, basée sur le principe
suivant lequel la teneur en chromophores est différente
selon que la zone observée est saine ou lésée.

Une telle méthode a ainsi été utilisée pour
20 l'observation directe des lésions carieuses sur des tissus
durs tels que l'émail des dents, ou sur des tissus mous tels
que la peau ou la muqueuse buccale, ou, par voie
endoscopique, sur les muqueuses endo-cavitaires thoraciques
ou abdominales.

25 On a également proposé divers procédés de détection et
de caractérisation de différences tissulaires, dans lesquels
on éclaire des tissus au moyen d'une lumière monochromatique
de longueur d'onde déterminée, de façon à amener celle-ci à
émettre en retour des radiations par luminescence à une
30 longueur d'onde différente.

Selon ce principe et à titre d'exemple en comparant l'intensité de la luminescence émise par une zone saine d'une dent et une zone cariée de celle-ci, on détermine, par des mesures respectives dans ces deux longueurs d'onde
5 spécifiques, notamment par une opération mathématique, faisant la différence de ces deux intensités, la présence d'une carie ou la mise en évidence d'une différenciation tissulaire ou une altération de surface, en fonction de la valeur obtenue.

10 Une telle méthode a aussi été utilisée pour la détection de processus inflammatoires du pancréas in vivo sur des modèles animaux sur lesquels on a obtenu une discrimination tissulaire significative entre tissus sains et tissus lésés en comparant les spectres et les rapports
15 d'intensité entre le bleu et le rouge.

On trouve également dans la littérature d'autres applications, notamment dans le cas de la détection in vivo des cancers de l'arbre trachéo-bronchique où l'on a constaté que l'autofluorescence des bronches se modifie lorsque le
20 tissu passe d'un état dysplasique à un état carcinomateux. Dans ce cas, il a été constaté que les lésions entraînaient une diminution de fluorescence dans le vert aux alentours de 500 nm et une augmentation dans la bande de spectre du rouge aux alentours de 600nm.

25 Ce même principe est aussi utilisé en ophtalmologie pour évaluer le degré de transparence du cristallin dont les protéines photo-oxydées peuvent être mises en évidence par fluorescence.

De telles applications font appel à des dispositifs utilisant des moyens optiques conventionnels utilisant des filtres de séparation spectrale.

De tels filtres ont pour inconvénient de nécessiter des dispositifs coûteux, encombrants et fragiles. L'intensité de la lumière doit par ailleurs être importante, ce qui peut entraîner des émissions de fluorescence parasites susceptibles de détériorer le rapport signal/bruit et de masquer la détection du signal pertinent.

La présente invention a pour but de proposer un procédé et un dispositif permettant d'assurer la détection, la localisation, et la caractérisation de différences de structure, ou autres, d'un tissu biologique, ce dispositif étant de constitution simple, d'un faible coût, facile à mettre en oeuvre, et en mesure d'éliminer les différents artéfacts liés aux divers aléas susceptibles d'agir sur la surface du tissu et susceptibles de perturber la mesure.

La présente invention a ainsi pour objet un procédé de détection et de localisation de la différence de densité et/ou de structure et/ou de composition chimique d'un tissu biologique que l'on soumet à un éclairage continu dans une première bande de fréquences déterminée, apte à amener celui-ci à générer un phénomène de fluorescence, d'autofluorescence, ou de luminescence dans une seconde bande de fréquences, caractérisé en ce qu'il comporte les étapes consistant :

- à effectuer une saisie d'image du tissu biologique ainsi éclairé, par des moyens vidéo couleur pourvus de capteurs d'images avec une mosaïque de pixels pourvus de filtres de couleurs complémentaires,

- pour chaque point de l'image ainsi obtenue :

a) recueillir une information en relation avec l'énergie reçue par chaque pixel, de façon à reconstituer l'image du tissu biologique,

5 b) amplifier le signal correspondant à l'énergie reçue dans la seconde bande de fréquences de façon à caractériser, ou faire apparaître sur l'image obtenue, ladite différence du tissu biologique.

10 Suivant l'invention on pourra effectuer un traitement des informations recueillies dans la seconde bande de fréquences, de façon à caractériser la différence de structure obtenue dans une couleur autre que celle correspondant naturellement à cette seconde zone de fréquences.

15 La présente invention a également pour objet un dispositif de détection et de localisation de la différence de densité et/ou de structure et/ou de composition chimique d'un tissu biologique, caractérisé en ce qu'il comprend :

20 - des moyens aptes à éclairer en continu le tissu biologique avec une lumière se situant dans une première bande de fréquences déterminée, de façon à amener celui-ci à générer un phénomène de fluorescence dans une seconde bande de fréquences,

25 - des moyens vidéo couleur pourvus de capteurs d'images avec une mosaïque de pixels pourvus de filtres de couleurs complémentaires,

30 - des moyens de saisie et de calculs aptes, pour chaque point de l'image ainsi obtenue, à recueillir une information en relation avec l'énergie reçue par chaque pixel, de façon à reconstituer l'image du tissu biologique,

- des moyens d'amplification du signal correspondant à l'énergie reçue dans la seconde bande de fréquences, de façon à caractériser, ou faire apparaître sur l'image obtenue, ladite différence du tissu biologique.

5 Ce dispositif pourra également comprendre des moyens de traitement des informations recueillies dans la seconde bande de fréquences, de façon à caractériser la différence de structure obtenue dans une couleur autre que celle correspondant naturellement à cette seconde zone de
10 fréquences.

La présente invention a également pour objet un procédé de détection et de localisation de la différence de densité et/ou de structure et/ou de composition chimique d'un tissu biologique que l'on soumet à un éclairage continu dans une
15 première bande de fréquences déterminée, apte à amener celui-ci à générer un phénomène de fluorescence, d'autofluorescence, ou de luminescence dans une seconde bande de fréquences, caractérisé en ce qu'il comporte les étapes consistant :

20 - à effectuer une saisie d'image du tissu biologique ainsi éclairé, par des moyens de saisie d'images constitués de capteurs d'images monochromes, à savoir un capteur de luminance et au moins un capteur pourvu d'un filtre de la couleur correspondant à celle de la fluorescence émise lors
25 de la détection d'une différence recherchée,

- pour chaque point de l'image ainsi obtenue :

a) recueillir une information en relation avec l'énergie reçue par chaque pixel, de façon à reconstituer l'image du tissu biologique,

b) amplifier le signal correspondant à l'énergie reçue dans la seconde bande de fréquences de façon à caractériser, ou faire apparaître sur l'image obtenue, ladite différence du tissu biologique.

5 La présente invention a également pour objet un dispositif de détection et de localisation de la différence de densité et/ou de structure et/ou de composition chimique d'un tissu biologique, caractérisé en ce qu'il comprend :

- des moyens aptes à éclairer en continu le tissu
10 biologique avec une lumière se situant dans une première bande de fréquences déterminée de façon à amener celui-ci à générer un phénomène de fluorescence dans une seconde bande de fréquences,

- des moyens de saisie d'images constitués de capteurs
15 d'images monochromes, à savoir un capteur de luminance et au moins un capteur pourvu d'un filtre de la couleur correspondant à celle de la fluorescence émise lors de la détection d'une différence recherchée,

- des moyens de saisie et de calculs aptes, pour chaque
20 point de l'image ainsi obtenue, à recueillir une information en relation avec l'énergie reçue par chaque pixel de façon à reconstituer l'image du tissu biologique,

- des moyens d'amplification du signal correspondant à
25 l'énergie reçue dans la seconde bande de fréquences de façon à caractériser, ou faire apparaître sur l'image obtenue, ladite différence du tissu biologique.

La présente invention est particulièrement intéressante en ce que, contrairement aux dispositifs de l'état antérieur de la technique, elle ne fait pas appel à une source de
30 lumière monochromatique, ce qui lui permet d'une part

d'utiliser une plus grande partie de l'énergie fournie par la source lumineuse et, d'autre part, en utilisant une bande de radiations se situant dans le domaine du visible, de fournir une image des tissus étudiés (dans le domaine
5 dentaire une image de la dent ou, dans d'autres domaines, l'image d'une muqueuse, de la peau, d'un oeil etc...).

Dans un mode de mise en oeuvre de l'invention, et dans le cas par exemple de l'observation d'un tissu dur tel que l'émail d'une dent, dans lequel la seconde bande de
10 fréquences est centrée sur une couleur fondamentale (dans l'exemple mentionné le rouge), les capteurs CCD des moyens vidéo couleur seront pourvus, au niveau de chacun des pixels, de filtres dont la couleur sera préférentiellement celle des couleurs complémentaires, à savoir le jaune, le
15 magenta, et le cyan. L'utilisation de tels filtres complémentaires est intéressante en ce que d'une part le domaine de réaction de ces filtres, et donc la sensibilité des capteurs, est plus large que celles des couleurs fondamentales et, d'autre part, il est ainsi possible d'agir
20 sur deux signaux, à savoir ceux des couleurs fondamentales associées à chacune des couleurs complémentaires, au lieu de ne pouvoir agir que sur un seul signal, à savoir celui associé aux couleurs fondamentales, ce qui permet d'assurer une meilleure gestion des filtrages réalisés.

25 On décrira ci-après, à titre d'exemple non limitatif, une forme d'exécution de la présente invention, en référence au dessin annexé sur lequel :

La figure 1 est une vue schématique d'un appareil de détection de localisation et de caractérisation de la

différence de structure d'un tissu biologique suivant l'invention.

La figure 2 est une vue schématique montrant les domaines des longueurs d'onde auxquels il est fait appel dans le cas d'une application clinique du domaine dentaire
5 suivant la présente invention.

Le dispositif suivant l'invention qui est représenté sur la figure 1 est constitué d'une lampe au xénon 1 qui est alimentée par un générateur de courant 3. La lumière qui est
10 non monochromatique émise par la lampe 1 est filtrée en sortie de lampe par un filtre 4 permettant de conserver en sortie une bande de radiations s'étendant de l'ultraviolet jusqu'au visible proche. Ces radiations lumineuses traversent un tube guide d'ondes 5 et éclairent en continu
15 un tissu biologique, ici constitué par une dent 7 d'un patient. Le tube guide d'ondes 5 est traversé par un canal central et longitudinal d'axe xx' au travers duquel une caméra de prise de vues vidéo couleur 11 est en mesure de filmer la dent 7.

20 La caméra 11 est reliée à des moyens de traitement des signaux 13 eux-mêmes reliés à des moyens d'affichage vidéo 15.

Le filtre 4 est, dans le présent mode de mise en oeuvre, apte à laisser passer une bande de longueurs d'onde
25 centrée autour de 370nm, une partie de cette bande de fréquences, ainsi que représenté sur la figure 2, comportant une partie A située dans le domaine visible.

On sait que sous l'effet de cet éclairage le constituant minéral de la dent, à savoir l'émail de celle-

ci, produit un rayonnement de fluorescence situé dans le domaine du vert et du bleu.

On a, par ailleurs constaté que les parties de l'émail de la dent qui ont subi un début d'altération partielle du fait d'une carie, émettent une radiation de fluorescence dans le domaine des 650 nm, autrement dit au niveau des radiations rouges.

Suivant l'invention, on enregistre à l'aide de la caméra vidéo couleur 11 une image qui est la résultante de plusieurs bandes spectrales à savoir :

- une image de la dent résultant de l'éclairement produit sur celle-ci par la partie visible du spectre d'éclairement,
- une image de la dent provenant de la fluorescence de l'émail de celle-ci générée par son éclairement dans le domaine de l'ultraviolet produit par le spectre d'éclairement,
- une image de fluorescence (dans le domaine du rouge soit environ 650 nm) émise par les zones altérées de l'émail de la dent résultant d'une carie.

Suivant l'invention on réalise une amplification du signal de fluorescence généré dans le rouge (aux environs de 650 nm) par les parties altérées de la dent. Pour ce faire, les pixels des capteurs CCD sont équipés préférentiellement de filtres de couleurs complémentaires, à savoir jaune, magenta et cyan auxquels on adjoint un filtre vert. On comprend dans ces conditions qu'un pixel pourvu par exemple d'un filtre jaune laissera passer les radiations rouges et les radiations vertes si un tel pixel reçoit une énergie lumineuse. Dès lors que ce pixel recevra une énergie

lumineuse il conviendra alors de déterminer si celle-ci est une radiation rouge, auquel cas il conviendra de l'amplifier, ou au contraire s'il s'agit d'une radiation verte, auquel cas elle ne sera pas amplifiée. Pour ce faire, 5 on consulte le pixel voisin comportant, lui, un filtre vert et si celui-ci est saturé, cela impliquera que la radiation est verte en totalité et qu'en conséquence il n'y a pas de radiation rouge à amplifier pour ce pixel. Dans le cas inverse il s'agira de rouge ce qui entraînera une 10 amplification.

On procédera ainsi de proche en proche pour l'ensemble des pixels du capteur CCD. Un tel mode opératoire se traduira par l'affichage sur l'écran vidéo 15 d'une part de l'image de la dent (provenant, comme exposé précédemment, d'une part de son éclaircissement en lumière visible et d'autre part de la fluorescence de l'émail produite dans le domaine des longueurs d'onde bleu/vert), et d'autre part, et superposée à celles-ci, de l'image, de couleur rouge de la carie détectée.

20 Il serait possible bien entendu suivant l'invention, si besoin en était, de transformer ultérieurement la radiation rouge détectée en des radiations d'affichage de toute autre couleur plus appropriée.

La présente invention permet également, afin de 25 faciliter la détection de la zone altérée de la dent, d'éliminer de l'affichage des fluorescences parasites de couleurs voisines provoquées par d'autres paramètres tels que notamment le tartre, la plaque dentaire, ou des amalgames résultats de traitements antérieurs, ou tout autre 30 élément biologique utile pour le diagnostic recherché.

Il a ainsi été constaté expérimentalement qu'en ajoutant au spectre d'éclairement des radiations situées dans un domaine de longueur d'onde de l'ordre de 400nm on modifiait le spectre de fluorescence produit en décalant la
5 bande de fluorescence des fluorescences parasites.

On pourrait bien entendu, au moyen d'une modification du spectre d'émission, éliminer d'autres phénomènes de fluorescence parasites susceptibles de perturber la mesure et qui seraient dus à la présence sur l'émail de tartre, de
10 plaque dentaire.

On pourrait également suivant l'invention faire appel à des capteurs d'image monochromes, notamment de type CCD. Les moyens de saisie d'images seraient alors constitués d'une part d'un premier capteur de luminance et d'autre part d'un
15 capteur pourvu d'un filtre de la couleur correspondant à celle de la fluorescence émise lors de la détection de la différence recherchée. Par exemple dans le cas de recherche d'une carie ce filtre aura une couleur laissant passer une radiation de 650 nm et dans le cas de la recherche de tissus
20 dysplasiques ou carcinomateux il aura une couleur laissant passer une radiation de 500 nm. Bien entendu le dispositif suivant l'invention ne pourra alors que détecter des anomalies d'un seul type. Il serait bien entendu possible de prévoir alors d'autres capteurs monochromes équipés d'autres
25 filtres permettant chacun d'accéder à une application supplémentaire.

Dans un mode de réalisation particulier de l'invention, la caméra 11 pourra être pourvue de moyens lui permettant de fonctionner soit en détection de fluorescence, soit en
30 visualisation de la zone observée en image vidéo

conventionnelle. Pour cela, l'objectif sera pourvu d'un filtre correspondant à une atténuation de la lumière émise. La pièce à main de la caméra sera pourvue d'un commutateur permettant d'utiliser le filtre dédié quand on est en
5 fluorescence ou de le désactiver pour l'imagerie vidéo conventionnelle. En mode fluorescence, il sera par ailleurs possible de mettre un filtre couleur devant l'objectif pour en améliorer le contraste.

Bien que la mise en oeuvre de la présente invention ait
10 été principalement décrite en regard d'applications se situant principalement dans le domaine dentaire, on pourra également utiliser celle-ci pour la détection et la localisation d'altérations tissulaires telles que celles de la muqueuse bronchique dont l'autofluorescence dans le vert
15 (500nm environ) diminue et celle dans le rouge augmente aux alentours des 600nm.

De même on pourrait faire appel à des capteurs autres que CCD et notamment à des capteurs CMOS.

On pourra également détecter et localiser des lésions
20 de tissus, tels que ceux du pancréas, qui éclairés dans une bande de fréquences centrée sur une radiation de longueur d'onde 400 nm, génèrent une augmentation significative de la fluorescence dans le rouge (630nm).

REVENDICATIONS

1.- Procédé de détection et de localisation de la différence de densité et/ou de structure et/ou de composition chimique d'un tissu biologique (7) que l'on soumet à un éclairage continu dans une première bande de fréquences déterminée, apte à amener celui-ci à générer un phénomène de fluorescence, d'autofluorescence, ou de luminescence dans une seconde bande de fréquences, caractérisé en ce qu'il comporte les étapes consistant :

- à effectuer une saisie d'image du tissu biologique ainsi éclairé, par des moyens vidéo couleur pourvus de capteurs d'images avec une mosaïque de pixels pourvus de filtres de couleurs complémentaires,

- pour chaque point de l'image ainsi obtenue :

- a) recueillir une information en relation avec l'énergie reçue par chaque pixel, de façon à reconstituer l'image du tissu biologique (7),

- b) amplifier le signal correspondant à l'énergie reçue dans la seconde bande de fréquences de façon à caractériser, ou faire apparaître sur l'image obtenue, ladite différence du tissu biologique (7).

2.- Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on effectue un traitement des informations recueillies dans la seconde bande de fréquences, de façon à caractériser la différence de structure obtenue dans une couleur autre que celle correspondant naturellement à cette seconde zone de fréquences.

3.- Procédé suivant l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que l'on ajoute à la bande de fréquences

du spectre d'éclairement des radiations aptes à modifier le spectre de fluorescence pour décaler la bande de fluorescence des fluorescences parasites.

4.- Dispositif de détection et de localisation de la
5 différence de densité et/ou de structure et/ou de composition chimique d'un tissu biologique (7), caractérisé en ce qu'il comprend :

- des moyens (1) aptes à éclairer en continu le tissu biologique (7) avec une lumière se situant dans une première
10 bande de fréquences déterminée, de façon à amener celui-ci à générer un phénomène de fluorescence dans une seconde bande de fréquences,

- des moyens vidéo couleur (11) pourvus de capteurs d'images avec une mosaïque de pixels pourvus de filtres de
15 couleurs complémentaires,

- des moyens de saisie et de calculs aptes, pour chaque point de l'image ainsi obtenue, à recueillir une information en relation avec l'énergie reçue par chaque pixel de façon à reconstituer l'image du tissu biologique (7),

20 - des moyens d'amplification du signal correspondant à l'énergie reçue dans la seconde bande de fréquences de façon à caractériser, ou faire apparaître sur l'image obtenue, ladite différence du tissu biologique.

5.- Dispositif suivant la revendication 4 caractérisé
25 en ce qu'il comprend des moyens de traitement (13) des informations recueillies dans la seconde bande de fréquences, de façon à caractériser la différence de structure obtenue dans une couleur autre que celle correspondant naturellement à cette seconde zone de
30 fréquences.

6.- Procédé de détection et de localisation de la différence de densité et/ou de structure et/ou de composition chimique d'un tissu biologique que l'on soumet à un éclairage continu dans une première bande de fréquences déterminée, apte à amener celui-ci à générer un phénomène de fluorescence, d'autofluorescence, ou de luminescence dans une seconde bande de fréquences, caractérisé en ce qu'il comporte les étapes consistant :

- à effectuer une saisie d'image du tissu biologique ainsi éclairé, par des moyens de saisie d'images constitués de capteurs d'images monochromes, à savoir un capteur de luminance et au moins un capteur pourvu d'un filtre de la couleur correspondant à celle de la fluorescence émise lors de la détection d'une différence recherchée,
- pour chaque point de l'image ainsi obtenue :
 - a) recueillir une information en relation avec l'énergie reçue par chaque pixel, de façon à reconstituer l'image du tissu biologique,
 - b) amplifier le signal correspondant à l'énergie reçue dans la seconde bande de fréquences de façon à caractériser, ou faire apparaître sur l'image obtenue, ladite différence du tissu biologique.

7.- Dispositif de détection et de localisation de la différence de densité et/ou de structure et/ou de composition chimique d'un tissu biologique, caractérisé en ce qu'il comprend :

- des moyens (1) aptes à éclairer en continu le tissu biologique (7) avec une lumière se situant dans une première bande de fréquences déterminée de façon à amener celui-ci à

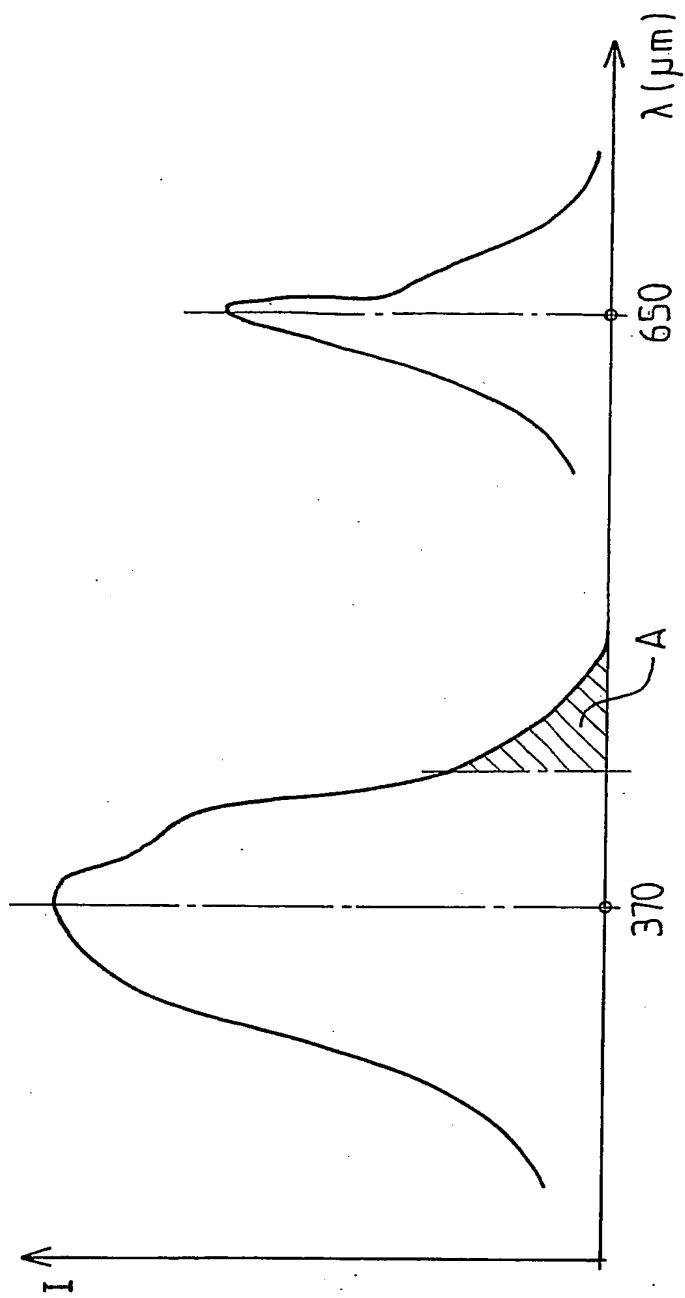
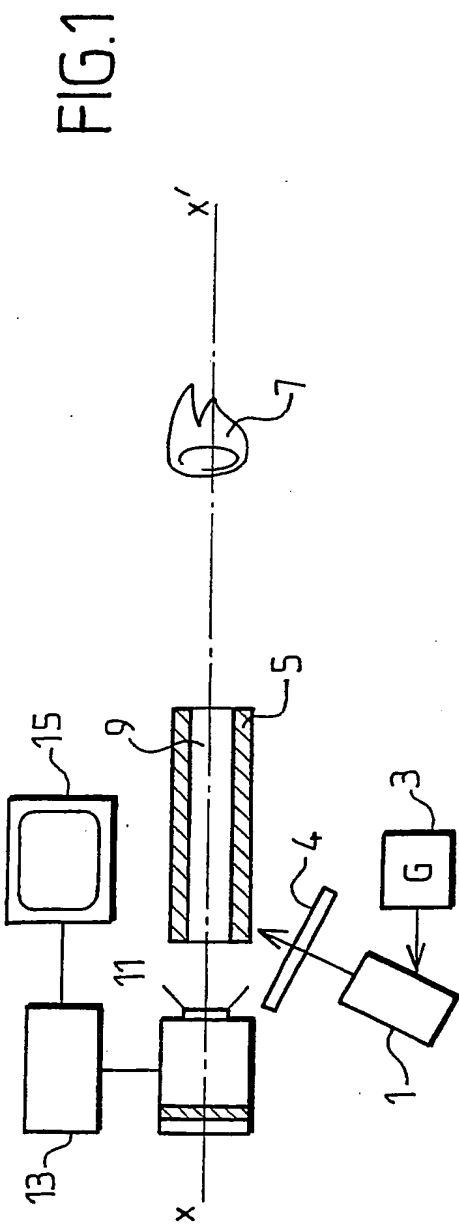
généraliser un phénomène de fluorescence dans une seconde bande de fréquences,

- des moyens de saisie d'images constitués de capteurs d'images monochromes, à savoir un capteur de luminance et au moins un capteur pourvu d'un filtre de la couleur correspondant à celle de la fluorescence émise lors de la détection d'une différence recherchée,

- des moyens de saisie et de calculs aptes, pour chaque point de l'image ainsi obtenue, à recueillir une information en relation avec l'énergie reçue par chaque pixel de façon à reconstituer l'image du tissu biologique,

- des moyens d'amplification du signal correspondant à l'énergie reçue dans la seconde bande de fréquences de façon à caractériser, ou faire apparaître sur l'image obtenue, ladite différence du tissu biologique.

1/1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2004/002026

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61B5/00 H04N5/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61B H04N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR 2 825 260 A (CENTRE NAT RECH SCIENT) 6 December 2002 (2002-12-06) page 7, line 30 - page 12, line 32; claim 1; figure 1	1-7
A	US 6 295 322 B1 (BESSLER ROGER FRANK ET AL) 25 September 2001 (2001-09-25) column 3, line 60 - column 6, line 31; claim 1	1-7
A	US 6 593 967 B1 (LAROCHÉ CLAUDE A ET AL) 15 July 2003 (2003-07-15) the whole document	1

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 December 2004

Date of mailing of the international search report

21/12/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Chopinard, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/FR2004/002026

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2825260	A	06-12-2002	FR 2825260 A1	06-12-2002
			CA 2448936 A1	05-12-2002
			EP 1392158 A1	03-03-2004
			WO 02096281 A1	05-12-2002
			JP 2004526550 T	02-09-2004
			US 2004236232 A1	25-11-2004
US 6295322	B1	25-09-2001	NONE	
US 6593967	B1	15-07-2003	NONE	